Localizador
03-079

Úlcera por hidroxiurea

Hydroxyurea Induced Ulcer

Eva Fagundo González, Marta García Bustínduy, Francisco Guimerá-Martín Neda, Fernando Rodríguez García, Antonio Noda Cabrera, Rosalba Sánchez González
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife. España.

Correspondencia:
Eva Fagundo González
c/ Maya, 8, 1º Dcha
CP. 38202 La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España
e-mail: fagundo@aedv.es

Resumen
La hidroxiurea (HU) es un fármaco utilizado para el tratamiento de algunos trastornos hematológicos, entre los que destacan los síndromes mieloproliferativos. La terapia con hidroxiurea se tolera en general bien pero, a largo plazo, pueden aparecer efectos adversos cutáneos como hiperpigmentación, eritema y descamación en manos y cara, alopecia, atrofia, cambios ungueales y úlceras genitales, en mucosa oral y en las piernas. Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de policitemia vera desde hacía 13 años y que, tras 5 años de tratamiento con HU, desarrolló una úlcera dolorosa en maleolo externo de pierna izquierda. Revisamos la patogenia de las úlceras por HU, su diagnóstico y diagnóstico diferencial.

(Fagundo González E, García Bustínduy M, Guimerá-Martín Neda F, Rodríguez García F, Noda Cabrera A, Sánchez González R. Úlcera por hidroxiurea. Med Cutan Iber Lat Am 2004; 32(3): 121-123)

Palabras clave: hidroxiurea, úlceras en piernas, síndromes mieloproliferativos.

Summary
Hydroxyurea (HU) is an antitumoral agent used to treat hematological disorders mainly chronic myeloproliferative diseases. Although hydroxyurea is relatively well tolerated, different adverse effects involving skin such as hyperpigmentation, erythema and desquamation of the face and hands, alopecia, atrophy, nail changes, and genitalia, oral mucosa and legs ulcers have been described during long term therapy. We describe a patient with a 13 years of evolution policitemia vera presenting a painful ulcer on the external left leg maleolus, after 5 years having HU. We review the pathogenesis of HU leg ulcers, their diagnosis and differential diagnosis.

Key words: *hydroxyurea, leg ulcer, myeloproliferative disorder.*

La hidroxiurea es un agente quimioterápico ampliamente utilizado para el tratamiento de enfermedades mieloproliferativas como la leucemia mieloide crónica, policitemia vera y trombocitemia esencial, aunque también se ha empleado para el tratamiento de la anemia de células falciformes y la psoriasis resistente[1]. Generalmente es un fármaco bien tolerado. Sus efectos adversos son dosis dependientes y reversibles e incluyen la mielosupresión (anemia, leucopenia y trombopenia), las úlceras orales y la diarrea. El tratamiento crónico con HU se ha asociado con numerosos efectos secundarios a nivel cutáneo como la hiperpigmentación cutánea difusa, alteraciones ungueales, alopecia, atrofia cutánea[2], úlceras orales y en las piernas[3, 4]. La asociación de úlceras en las piernas y el tratamiento con HU fue inicialmente establecido en 1986 por Montefusco et al. en una serie de pacientes con leucemia mieloide crónica en tratamiento con este fármaco[5]. Actualmente se consideran como un efecto adverso característico de la HU[3, 6], con una incidencia que se estima en torno a un 8,5% de los pacientes que están en tratamiento continuado[5]. Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de policitemia vera desde hacía 13 años que, tras 5 años de tratamiento con HU, desarrolló una úlcera dolorosa en maleolo externo de la pierna izquierda, que remitió espontáneamente sin suspender la medicación.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 69 años de edad, sin antecedentes personales de interés salvo ceguera secundaria a miopía magna, que fue diagnosticada de policitemia vera en 1988. La paciente recibió tratamiento para su enfermedad a lo largo de los años en 3 ocasiones con fósforo radiactivo, con sangrías y, en el año 1996, tras presentar cifras elevadas de plaquetas (969x10^3/mm3) comienza tratamiento con HU a dosis de 1.5 g/día, que unos meses después la paciente reduce a 1g/día por su cuenta. Cinco años después de iniciar el tratamiento con HU, la paciente es valorada en el Servicio de Dermatología por presentar una lesión muy dolorosa, localizada en maleolo externo de pierna izquierda, ulcerada, ovalada, de 1,5x1 cm de diametro, con fondo blanquecino,

Figura 1. *Lesión ulcerada maleolar.*

borde elevado y un halo de unos 3 cm de edema y eritema (Figura 1). A la exploración física no presentaba signos de insuficiencia venosa ni arterial. El hemograma en el momento de aparición de la úlcera era prácticamente normal (hemoglobina: 14,6 g/dl, 6.000 leucocitos /mm3 y 295.000 plaquetas /mm3). Se realizó una biopsia cutánea que mostró una hiperplasia epidérmica, fibrosis y cambios reparativos, todo ello compatible con borde de úlcera. Se inició tratamiento tópico con corticoides y antibióticos sin obtener gran mejoría. Dos meses más tarde, la paciente presentó una importante reactivación de la lesión, que aumentó de tamaño y se volvió más dolorosa coincidiendo con un aumento de la dosis de HU a 1,5 g/día. Al sospechar que la úlcera era secundaria al tratamiento con HU se redujo la dosis a 1 g/día. La úlcera fue mejorando lentamente, llegando a curar después de varios meses del descenso mantenido de la dosis a 1 g/día.

Comentario

La HU es un agente quimioterápico que inhibe la nucleótido reductasa, enzima esencial en la síntesis del ADN. La terapia con HU se tolera en general bien, pero a largo plazo pueden aparecer efectos secundarios que afecten a la piel. En un estudio reciente[4], el 13% de los pacientes que recibieron tratamiento con HU durante largo tiempo presentaron alteraciones cutáneas o mucosas intensas como atrofia mucosa, hiperpigmentación cutáneo-mucosa y ungueal, estomatitis, glositis, eritema acral, carcinomas espinocelulares en áreas fotoexpuestas, úlceras en piernas, genitales y mucosa oral. En otros estudios también se ha descrito queratodermia plantar, xerosis, pseudodermatomiositis, erupciones liquenoides y queratosis actínicas[7]. Muchos de estos efectos secundarios son leves pero, en el caso de otros como las úlceras en miembros inferiores o carcinomas espinocelulares, son importantes y pueden precisar una modificación de la dosis o suspensión del fármaco[7].

El mecanismo patogénico por el que se producen las úlceras por HU es desconocido, pero existen varias hipótesis. Algunos autores creen que al inhibirse la síntesis del ADN, pequeños traumatismos en la piel no son adecuadamente reparados debido a la disminución del potencial regenerativo de la epidermis, secundario a la medicación citotóxica[8]. Esto explicaría que la mayoría de las lesiones se localizan en áreas de traumatismo como los maleolos. Otros autores barajan la posibilidad de que la macroeritrocitosis que ocurre en la mayoría de los pacientes que toman HU puede desencadenar úlceras cutáneas, al predisponer a la formación de trombos en la microcirculación[9]. Clínicamente estas úlceras se caracterizan por localizarse fundamentalmente en los maleolos, ser muy dolorosas y presentar un halo eritematoedematoso. La histología suele ser inespecífica. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los pacientes que presentan trastornos mieloproliferativos pueden presentar úlceras en las piernas por otras causas, independientes al tratamiento con HU, bien sea porque la hiperviscosidad sanguínea secundaria al trastorno mieloproliferativo provoque alteraciones en la microcirculación y posteriormente úlceras o porque estos procesos mieloproliferativos pueden asociarse a procesos ulcerativos cutáneos como el pioderma gangrenoso, vasculitis leucocitoclástica o crioglobulinemia[10]. Por ello es muy difícil, en ocasiones, realizar el diagnóstico diferencial, aunque existen una serie de datos que nos pueden orientar hacia el diagnóstico de úlcera secundaria a HU como son: la localización de la úlcera en áreas de traumatismo como los maleolos, el tratamiento con HU a dosis iguales o superiores a 1 g / día durante periodos prolongados(1-2 años), la mala respuesta al tratamiento convencional de las úlceras y la curación lenta pero espontánea al suspender el fármaco[10]. Este último punto está en discusión ya que, para algunos autores, es fundamental para el diagnóstico de úlceras por HU que las lesiones cedan al suspender el fármaco[5]; para otros, sin embargo no es preciso[3]. En cuanto al tratamiento de estas úlceras se recomienda siempre que sea posible la suspensión del fármaco. Se han utilizado prostaglandina E1 y pentoxifilina[11], injertos de piel total[12] y Apligraf[13], con buenos resultados.

Por tanto, las úlceras en las piernas de un paciente con un síndrome mieloproliferativo y tratamiento con HU son con frecuencia multifactoriales y puede ser muy difícil establecer un diagnóstico etiológico. En nuestro caso, la paciente no presentaba signos de insuficiencia vascular y no existían datos de vasculitis ni de infección, por lo que consideramos como factor desencadenante de la úlcera la HU. Además comparte las características clínicas de este tipo de úlceras, junto con el empeoramiento de la lesión al aumentar la do-

sis de HU. En principio descartamos que la hiperviscosidad jugara un papel como desencadenante porque la paciente, en el momento del diagnóstico, presentaba valores normales en el hemograma y además la úlcera curó lentamente tras la reducción de dosis de HU, a pesar de que empeoraran progresivamente los parámetros hematológicos. En nuestro caso no se pudo suspender el tratamiento con HU por la severidad del cuadro hematológico, sin embargo la úlcera se resolvió lentamente con tratamiento tópico.

Bibliografía

1. Layton A, Sheehan-Dare R, Goodfield M, Cotterill J. Hydroxyurea in the management of therapy resistant psoriasis. Br J Dermatol 1989;121: 647-53.
2. Kennedy BJ, Smith LR, Goltz Rw. Skin changes secondary to hydroxyurea therapy. Arch Dermatol 1975; 111:183-87.
3. Nguyen TV, Margolis DJ. Hydroxyurea and lower leg ulcers. Cutis 1993;52:217-9.
4. Vassallo C, Passamonti F, Merante S, Ardigò M, Nolli G, Mangiacavalli S et al. Muco-cutaneous change during long-term therapy with hydroxyurea in chronic myeloid leukemia. Clin Exp Dermatol 2001; 26:141-8.
5. Montefusco E, Alimena G, Gastaldi R, Carlesimo OA, Valesine G, Mandeli F. Unusual dermatologic toxicity of long-term therapy with hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia.Tumori 1986;72: 317-21.
6. Weinlich G, Schuler G, Greil R, Kofler H, Fritsch P. Leg ulcers associated with long-term hydroxyurea therapy. J Am Acad Dermatol 1998;39:372-4.
7. Salmon-Ehr V, Leborgne G, Vilque JP, Potron G, Bernard P. Secondary cutaneous effects of hydroxyurea: prospective study of 26 patients from a dermatologic consultation. Rev Med Interne 2000;21: 30-4.
8. Best PJ, Daoud MS, Pittelkow MR, Pettit RM. Hydroxyurea-induced leg ulceration in 14 patients. Ann Intern Med 1998;128:29-32.
9. Velez A, García-Aranda JM, Moreno JC. Hydroxyurea-induced leg ulcers: is macroerythrocytosis a pathogenic factor? J Eur Acad Dermatol 1999;12:243-4.
10. Bader U, Banyai M, Boni R, Burg G, Hafner J. Leg ulcers in patients with myeloproliferative disorders: disease- or treatment- related?. Dermatology 2000;200:45-8.
11. Kido M, Tago O, Fujiwara H, Ito M, Niwano H. Leg ulcer associated with hydroxyurea treatment in a patient with chronic myelogenous leukaemia: successful treatment with prostaglandin E1 and pentoxifylline. Br J Dermatol 1998;139: 1124-6.
12. Kato N, Kimura K, Yasukawa K, Yoshida K. Hydroxyurea-related ulcers in a patient with chronic myelogenous leukaemia: a case report and rewiew of the literature. J Dermatol 1999;26:56-62.
13. Flores F, Eaglstein WA, Kirsner RS. Hydroxyurea-induced leg ulcers treated with Apligraf. Ann Intern Med 2000;132: 417-8.